

Ljekovito bilje i biljni pripravci u liječenju urinarnih infekcija

Medicinal herbs and herbal preparations for the treatment of urinary infections

Karlo Jurica¹, Irena Brčić Karačonji², Ivana Gobin^{3*}

¹Uprava za posebne poslove sigurnosti, Ministarstvo unutarnjih poslova Republike Hrvatske, Zagreb

²Jedinica za analitičku toksikologiju i mineralni metabolizam, Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb

³Zavod za mikrobiologiju i parazitologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Sažetak. Zbog sve veće rezistencije bakterija na poznate antibiotike u novije vrijeme provodi se niz istraživanja s ciljem pronalaženja prirodnih tvari, posebice biljaka, koje bi mogle pomoći u prevenciji i liječenju urinarnih infekcija koje se tretiraju antibioticima. Urinarne infekcije su upalne bolesti kojima su podložne sve dobne skupine i čine druge najčešće bakterijske infekcije kod ljudi. Češće se javljaju u žena i uglavnom ih uzrokuju gram-negativne bakterije. Najčešći uzročnik je *Escherichia coli*. Uz liječenje antibioticima, često se koriste i pripravci ljekovitog bilja. Cilj rada je dati pregled istraživanja učinkovitosti zimzelene medvjette, obične planike i brusnice u liječenju urinarnih infekcija.

Ključne riječi: brusnica; ljekovito bilje; obična planika; urinarne infekcije; zimzelena medvjетка

Abstract. Due to the increasing resistance of bacteria to antibiotics, a number of studies have been conducted to find natural substances, especially plants, which could help prevent and treat urinary tract infections. Urinary infections are inflammatory diseases that are susceptible to all age groups and are the second most common bacterial infections in humans. They are more likely to occur in women and are generally caused by gram negative bacteria. The most common cause is *Escherichia coli*. With the treatment of antibiotics, medicinal herbs are often used. The aim of the paper is to give an overview of the study of the efficacy of bearberry tree, the strawberry tree and cranberries in the treatment of urinary infections.

Key words: bearberry tree; cranberry; medicinal herbs; strawberry tree; urinary infections

***Dopisni autor:**

Izv. prof. dr. sc. Ivana Gobin
Zavod za mikrobiologiju i parazitologiju
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka
e-mail: ivana.gobin@uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Korištenje biljaka u prevenciji i liječenju urinarnih infekcija odavno je poznato u narodnoj medicini, a postalo je izuzetno aktualno u novije vrijeme zbog pojave rezistencije patogenih mikroorganizama urinarnog sustava na antibiotike. U svakodnevnoj borbi za opstanak na staništima s nepovoljnim uvjetima, poput manjka vode ili hranjivih tvari u tlu ili oštih klimatskih uvjeta, biljke proizvode sekundarne bioaktivne metabolite koji, uz osnovne nutritivne vrijednosti, mogu imati i zaštitni učinak u smanjenju rizika od različitih bolesti. Biljni ekstrakti imaju kompleksan kemijski sastav te je vrlo teško odrediti koji specifični spoj ili koji specifični mehanizam je u najvećoj mjeri odgovoran za antimikrobni učinak¹.

URINARNE INFEKCIJE

Urinarne infekcije su među najčešćim bakterijskim infekcijama kod odraslih osoba i čine 40 – 60 % svih bolničkih infekcija². Nastaju ascendentnim putem i najčešće su uzrokovane bakterijama koje su dio fiziološke crijevne mikrobiote (slika 1). Prema Europskom udruženju kliničke mikrobiologije i infektivnih bolesti (engl. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, ESCMID) urinarne infekcije dijele se u pet kategorija: akutne nekomplikirane infekcije donjeg mokraćnog sustava u žena, akutni nekomplikirani pijelonefritis, komplicirane urinarne infekcije koje uključuju sve urinarne infekcije u muškaraca, asimptomatska bakteriurija te rekurentne urinarne infekcije (infekcije koje se javljaju dva ili više puta u šest mjeseci, odnosno tri ili više puta u jednoj godini i česte su u mladih žena)³. *Escherichia coli* najčešći je uzročnik akutnih urinarnih infekcija, dok se kao uzročnici kompliciranih urinarnih infekcija javljaju i druge enterobakterije poput *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., te nefermentirajuće gram-negativne bakterije, *Pseudomonas* spp. i *Acinetobacter* spp.⁴. Gram-pozitivne bakterije rjeđe uzrokuju urinarne infekcije.

Liječenje urinarnih infekcija primjenom antibiotika

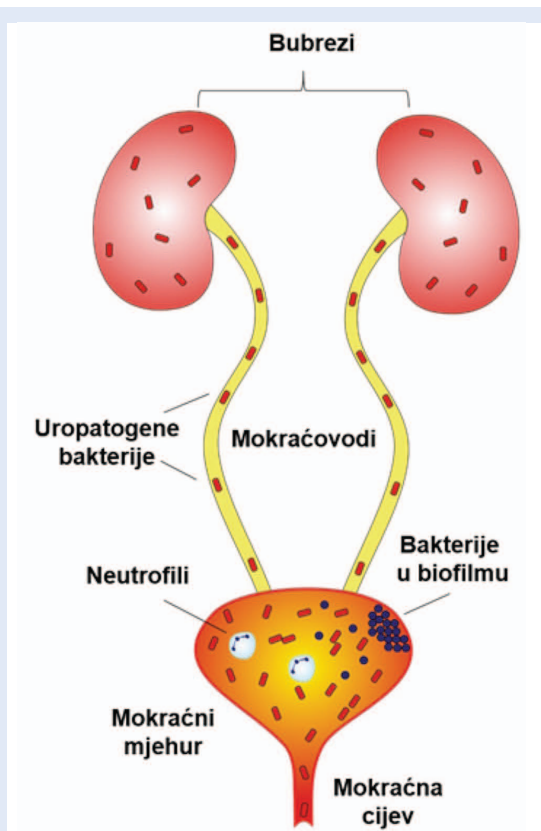
Liječenje urinarnih infekcija provodi se antimikrobnim lijekovima. Terapija treba pokrivati spekatar očekivanih uzročnika urinarne infekcije i treba

se temeljiti na rezultatima urinokulture, kojom se jedino objektivno može procijeniti djelotvornost provedene antimikrobne terapije infekcija mokraćnog sustava. Urinarna infekcija smatra se izliječenom ako su uz nestanak kliničkih simptoma svi nalazi mokraće nakon početne terapije sterilni. Smatra se da je nastala perzistencija ako se u urinu uzorkovanom 48 – 72 sata nakon početne terapije dokaže bakteriurija. Ako se u urinu uzorkovanom pod navedenim uvjetima dokaže značajna bakteriurija, radi se o neprikladnoj terapiji,

Zbog značajno smanjene učinkovitosti antibiotske terapije pri liječenju urinarnih infekcija, sve se češće potpuno koristi i liječenje prirodnim putem, uzimanjem pripravaka od ljekovitog bilja.

preniskoj koncentraciji lijeka ili rezistenciji uzročnika urinarne infekcije na primijenjeni lijek².

Česta i prekomjerna uporaba antibiotika dovela je do rezistencije uzročnika urinarnih infekcija na ove lijekove. Zbog značajno smanjene učinkovito-



Slika 1. Patogeneza urinarnih infekcija. Ilustrirao: Darko Rodi

sti antibiotske terapije, pri liječenju urinarnih infekcija sve se češće potpuno koristi i liječenje prirodnim putem uzimanjem pripravaka od ljekovitog bilja.

ANTIMIKROBNO DJELOVANJE BILJNIH PRIPRAVAKA

Poznato je da niz biljka i biljnih pripravaka ima antimikrobni učinak za koji su zaslužni polifenoli, sekundarni biljni metaboliti. Neki od njih pokazuju

Biljni ekstrakti imaju kompleksan kemijski sastav te je vrlo teško odrediti koji specifični spoj ili koji specifični mehanizam je u najvećoj mjeri odgovoran za antimikrobni učinak.

široki spektar bioloških učinaka, uključujući protuupalna, antimikrobna i antikancerogena svojstva. Najčešći mehanizmi djelovanja antimikrobnih tvari na bakterijsku stanicu su poremećaj transmembranskog staničnog transporta i inhibicija aktivnog transporta kroz staničnu membranu, inhibicija kataboličkih/anaboličkih reakcija, poremećaji repli-

kacije, gubitak integriteta stanične membrane, direktna liza stanice i ometanje procesa stvaranja energije u respiratornom lancu^{4,5}.

S obzirom na to da se antimikrobna aktivnost biljaka i biljnih pripravaka pripisuje višestrukim mehanizmima, potencijal bakterija da razviju otpornost na antimikrobne tvari biljke je relativno manji u usporedbi s antibioticima. Antimikrobni učinak biljnih ekstrakata definira se kao minimalna inhibitorna koncentracija (MIK), odnosno kao najniža antimikrobna koncentracija ispitivane tvari koja će spriječiti vidljivi rast mikroorganizma. Pri tome je učinak snažan, ako je MIK < 0,4 mg/mL; umjeren, ako je MIK 0,4 – 0,8 mg/mL te slab, ako je MIK > 0,8 mg/mL⁶.

U liječenju urinarnih infekcija često se koriste pripravci od zimzelene medvjetke, obične planike i brusnice.

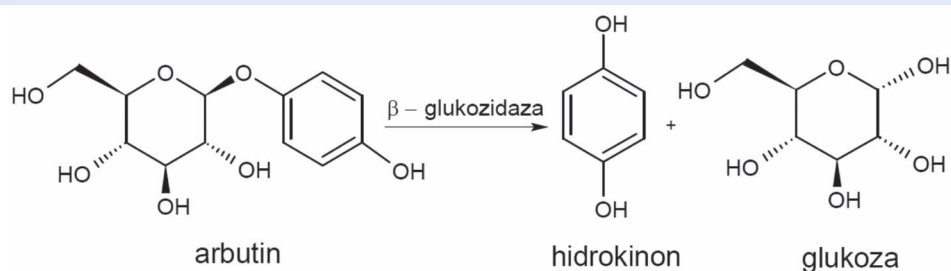
KEMIJSKI SASTAV I BIOLOŠKI UČINCI PRIPRAVAKA OD LJEKOVITOG BILJA

Obična planika (*Arbutus unedo* L.)

Korijen i osušeni list ove biljke koriste se u mediteranskim zemljama kao pomoć kod određenih oboljenja, pa tako i kod urinarnih infekcija (slika



Slika 2. Obična planika, Orebić, 2017. Autor fotografije: Karlo Jurica



Slika 3. Razgradnja arbutina

2). List obične planike bogat je polifenolima, među kojima dominira glikozid arbutin (0,1 – 1,2 %) ^{7,8}. Arbutin je fenolni glikozid koji je svojevrsni prekursor za antimikrobni učinak u urinarnom sustavu jer on sam, naime, nema zapažena antimikrobna svojstva (MIK > 25,6 mg/mL), ali se u prisutnosti enzima β -glukozidaze pretvori u hidrokinon koji ima zapažen antimikrobni učinak (slika 3) ^{7,8}.

Dominantni antimikrobni učinak u urinarnom sustavu ima hidrokinon, koji je pokazao MIK vrijednosti od 0,2 – 1,56 mg/mL na ispitivane uzročnike urinarnih infekcija (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* i *E. faecalis*) ^{8,9}. Vodeni ekstrakt lista obične planike u kojem je bio prisutan kompleksniji polifenolni profil pokazao je snažan učinak s MIK vrijednostima od 0,1 – 0,2 mg/mL za *E. faecalis*, te između 12,8 i 25,6 mg/mL za ostale ispitivane uropatogene (tablica 1). Zanimljivo je da je metanolna ekstrakcija aktivnih tvari iz lista obične planike pokazala bolja antimikrobna svojstva na sve ispitivane uropatogene, što ukazuje na eventualnu prisutnost nekih drugih spojeva s antimikrobnim svojstvima u listu obične planike koji se bolje ekstrahiraju s metanolom ⁸.

Za antimikrobna svojstva lista zimzelene medvjette i obične planike kod liječenja urinarnih infekcija vjerojatno je najzaslužnija komponenta fenolni glikozid arbutin.

Mehanizam djelovanja brusnica u urinarnom sustavu temelji se na sprječavanju adherencije bakterija za uroepitelne stanice.

Od fenolnih spojeva koji su pronađeni u običnoj planici antimikrobno djelovanje su pokazali sljedeći spojevi: arbutin (antibakterijsko); betulinska kiselina (antibakterijsko, antimalarijsko, antivirusno); galna kiselina (antibakterijsko, antivirusno); elaginska kiselina (antibakterijsko, antivirusno, antifungalno); miricetin (antibakterijsko, antivirusno); tanini (antibakterijsko, antivirusno) ¹⁰.

Zimzelena medvjетка [*Arctostaphylos uva ursi* (L.) Spreng]

Zimzelena medvjетка koristi se u ljekovite svrhe u obliku osušenog lista (*Uvae ursi folium*), te se nala-

Tablica 1. Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) ekstrakata lista obične planike, zimzelene medvjette, arbutina (ARB) i hidrokinona (HQ) ^{8,9}

Klinički izolati	Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) / (mg/mL)								
	Voda			Metanol (20 %)			Etanol (30 %)		
	Ekstrakt obične planike	ARB	HQ	Ekstrakt obične planike	ARB	HQ	Ekstrakt zimzelene medvjette	ARB	HQ
<i>E. coli</i>	25,6	> 25,6	0,4	6,4	> 25,6	0,8	7,3	25,0	1,6
<i>P. aeruginosa</i>	25,6	> 25,6	0,4	1,6 – 6,4	> 25,6	0,4 – 0,8	3,1	25,0	1,6
<i>K. pneumoniae</i>	12,8 – 25,6	> 25,6	0,8	3,2	> 25,6	0,8	10,4	25,0	1,6
<i>E. faecalis</i>	0,1 – 0,2	> 25,6	0,2 – 0,4	< 0,05 – 0,1	> 25,6	0,2 – 0,4	2,6	12,5	0,8
<i>S. aureus</i>	NT	NT	NT	NT	NT	NT	8,3	25,0	1,6
<i>P. mirabilis</i>	NT	NT	NT	NT	NT	NT	5,2	25,0	1,6

* NT – nije testirano

zi u Hrvatskoj i Europskoj farmakopeji⁹. U sušenom listu nalaze se fenolni glikozidi – dominantno arbutin, te metilarbutin u manjoj količini, što ovisi o podrijetlu medvjette (srednja i istočna Europa uglavnom sadrži arbutin, dok južno Sredozemlje sadrži oba spoja u omjeru 1 : 1)⁹. Arbutin i metilarbutin su zastupljeni u listu medvjette u količini od 5 do 10 %. U listu su u znatnijoj količini prisutni galotanini (10 – 15 %), flavonoidi poput hiperozida, kvercetina i miricetina (1 – 2 %) te triterpeni (0,4 – 0,8 %)⁹. Kinoni prisutni u ovoj biljci poznati su po antibakterijskim svojstvima jer su po molekulskoj strukturi vrlo slični poznatim antibioticima, tetraciklinima. Arbutin pomaže biljci u borbi s bakterijama i jedan je od glavnih sastojaka zimzelene medvjette koja se koristi u liječenju bakterijskih upala mokraćnog sustava i to kao sastavni dio biljnog urološkog čaja.

Etanolni ekstrakt medvjettinog lista pokazao je najbolja antimikrobna svojstva na uropatogene *E. faecalis* (MIK 2,60 mg/mL) i *P. aeruginosa* (MIK 3,13 mg/mL)⁹ (tablica 1). Kosalec i suradnici utvrdili su da arbutin ima od dva do osam puta veću vrijednost MIK-a za ispitivane uzročnike urinarnih infekcija (*S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli* (p-fimbrija pozitivni sojevi), *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* i *K. pneumoniae*) u usporedbi s ekstraktom medvjettina lista⁹. No, biotransformacijom arbutina u hidrokinon u lužnatoj sredini mokraćnog mjehura i bubrega dobiva se snažan antimikrobni učinak (0,78 – 1,56 mg/mL) (tablica 1).

Mehanizam djelovanja obične planike i zimzelene medvjette

Za antimikrobna svojstva lista obične planike kod liječenja urinarnih infekcija vjerojatno je najzaslužnija komponenta fenolni glikozid arbutin¹¹. Neki autori smatraju da se reakcija pretvorbe arbutina u hidrokinon već odvija u listu biljke¹². Arbutin se metabolizira u crijevnim resicama uz pomoć crijevnih bakterija i enzima β -glukozidaze u aktivni spoj hidrokinon¹³. Osim što nastaje razgradnjom arbutina pod utjecajem β -glukozidaze u crijevnim resicama, hidrokinon mogu stvoriti iz arbutina i pojedine bakterije mokraćnog sustava te imamo potencijalni autocidni učinak, budući da hidrokinon pokazuje dobar antimikrobni učinak na bakterije uzročnike upala u mokraćnom sustavu^{13,14}. S obzirom na to da hidrokinon djeluje

antiseptički u lužnatom urinu, tijekom terapije medvjettom ne preporučuje se konzumacija kiselih namirnica¹⁵. Zbog mutagenih, kancerogenih i citotoksičnih svojstava koje posjeduje hidrokinon u određenim koncentracijama, Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicine Agency*, EMA) propisala je da se terapijski dnevni unos arbutina treba ograničiti na 400 – 800 mg uz napomenu da terapija ne smije trajati dulje od dva tjedna^{13,14}.

Brusnica (*Vaccinium Macrocarpon*)

Brusnice (*Vaccinium Macrocarpon*) su najčešće koristili sjevernoamerički Indijanci za tretiranje urinarnih infekcija. U kemijskom smislu brusnice sadrže flavonoide, antocijanidine, katehine i triterpenoide, a kemijski spojevi koji su odgovorni za okus brusnica su iridoidni glikozidi. Antocijanidini i proantocijanidini su tanini koji pomažu biljci u obrani protiv mikroorganizama^{16,17}.

Bobice se konzumiraju kao svježe, sušene, u sokovima, ili kapsulama^{16–18}. Sok od brusnice je dosta kiseo (pH \leq 2,5), a općenito je preporučeno da se brusnice konzumiraju dva sata prije ili poslije jela, te je važno da se pije dosta tekućine, posebno nakon konzumacije dehidriranih sokova^{16,19}. Poželjno je da napitak sadrži prosječno oko 25 % soka od brusnice, u smislu tradicionalnog izbora za terapiju urinarnih infekcija.

Mehanizam djelovanja brusnice

Kako bi se objasnio način djelovanja brusnica u terapiji urinarnih infekcija, potrebno je razjasniti mehanizam djelovanja najčešćeg uropatogena, *E. coli*. Naime, ova bakterija ima sposobnost adheriranja na tkivo domaćina. Ovaj fenomen omogućuje protein adhezin, koji je ugrađen u pile ili fimbrije *E. coli*²⁰. Način djelovanja brusnica u mokraćnom sustavu je taj da brusnice sprječavaju adherenciju bakterijskih pila (tip 1), te lanaca p-fimbrija za uroepitel stanice^{21,22}. Bez mogućnosti adhezije na stanice mokraćnog sustava bakterije ne mogu inficirati površinsku mukožu. Kod brusnica je dokazano da dvije tvari djeluju na sprječavanje adhezije: fruktoza inhibira adheziju bakterijskih fimbrija tip 1, a proantocijanidini inhibiraju adheziju bakterijskih p-fimbrija^{22,23}. Vezanje bakterijskih proteinskih pila na površinu mukoze epitela mokraćnog sustava događa se

prema specifičnom procesu receptor-ligand koji je potpomognut hidrofobnom interakcijom. Jedan mogući mehanizam je da se spojevi iz brusnice ponašaju kao analozi te se natječu za vezanje s *E. coli* za stanice domaćina povezivanjem s fimbrijama. Prema istraživanjima *in vitro*, antiadhezivni učinak brusnice ovisan je o dozi^{22,24,25}. Drugi mehanizam aktivnosti brusnica *in vitro* je smanjenje ekspresije p-fimbrija kod *E. coli* tako da se promijeni sastav površinskih molekula^{22,26}.

ZAKLJUČAK

Velika učestalost urinarnih infekcija i razvoj rezistencije uzročnika urinarnih infekcija na antibiotike pridonosi da se biljke sve češće koriste kao osnova za razvoj novih lijekova. Iz prikazanih istraživanja može se zaključiti da pripravci od ljekovitog bilja, koji se već dugo koriste u narodnoj medicini, mogu predstavljati dobar izvor antimikrobnih spojeva koji se mogu koristiti u prevenciji i liječenju urinarnih infekcija.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Skandamis PN, Koutsoumanis K, Koutsoumanis K, Fasseas K, Fasseas K, Nychas G-JE et al. Inhibition of *oregano* essential oil and EDTA on *E. coli* O157:H7. *Ital J Food Sci* 2001;13:65-75.
- Škerk V. Infekcije mokraćnog sustava – novosti u patogenezi i liječenje. *Medicus* 2003;12:197–204.
- Andrašević S, Vranić-Ladavac M, Pristaš I, Škerk V. Uzročnici infekcija mokraćnog sustava i njihova osjetljivost na antibiotike. *Infektološki Glas* 2009;29:165-70.
- Andrašević S, Tambić Andrašević A. Rezistencija uzročnika urogenitalnih infekcija na antibiotike. *Medicus* 2006;15:245-50.
- Denyer SP, Stewart GSAB. Mechanisms of action of disinfectants. *Int Biodeterior Biodegrad* 1998;41:261-8.
- Taguri T, Tanaka T, Kouno I. Antibacterial spectrum of plant polyphenols and extracts depending upon hydroxyphenyl structure. *Biol Pharm Bull* 2006;29:2226-35.
- Jurica K. Fenolne tvari iz obične planike (*Arbutus unedo* L.) i njihovi biološki učinci. Zagreb: Prirodoslovno-matematički fakultet, 2016. PhD thesis.
- Jurica K, Gobin I, Kremer D, Vitali Čepo D, Jurišić Grubešić R, Brčić Karačonji I et al. Arbutin and its metabolite hydroquinone as the main factors in the antimicrobial effect of strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) leaves. *J Herb Med* 2017;8:17-23.
- Kosalec I, Zovko M, Polanšek I, Pepelnjak S, Kalođera Z, Šešok T et al. Antimikrobni učinak medvjetskina lista (*Uvae ursi folium*) na kliničke izolate urogenitalnih patogenata. *Farm Glas* 2008;64:357-64.
- Dr Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases [Internet]. Agricultural Research Service of the US Department of Agriculture. c1995 [cited 2018 May 28]. Available from: <http://www.ars-grin.gov/duke/>.
- Schindler G, Patzak U, Brinkhaus B, Wittig J, Krahmer N, Glockl I et al. Urinary excretion and metabolism of arbutin after oral administration of *Arctostaphylos uva-ursi* extract as film-coated tablets. *J Clin Pharmacol* 2002;42:920-7.
- Hildebrand DC, Powell CC, Schroth MN. Fire blight resistance in *Pyrus*: localization of arbutin and beta-glucosidase. *Phytopathology* 1969;59:1534-9.
- Blaut M, Braune A, Wunderlich S, Sauer P, Schneider H, Glatt H. Mutagenicity of arbutin in mammalian cells after activation by human intestinal bacteria. *Food Chem Toxicol* 2006;44:1940-7.
- EMA. Assessment report on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium. *Eur Med Agency* 2012;44:1-34.
- Schultz V, Hänsel R, Tyler VE. *Rational Phytotherapy*. 4th Edition. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2001;294-5.
- Guay DRP. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs* 2009;69:775-807.
- Cimolai N, Cimolai T. The cranberry and the urinary tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:767-76.
- Di Martino P, Agniel R, David K, Templer C, Gaillard JL, Denys P et al. Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: A double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. *World J Urol* 2006;24:21-7.
- Bruyère F. [Use of cranberry in chronic urinary tract infections]. *Med Mal Infect* 2006;36:358-63.
- Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:259-68.
- Schmidt D, Sobota A. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios* 1988;55:173-81.
- Pinzón-Arango PA, Liu Y, Camesano TA. Role of cranberry on bacterial adhesion forces and implications for *Escherichia coli*– uroepithelial cell attachment. *J Med Food* 2009;12:259-70.
- Foo L, Lu Y, Howell A, Vorsa N. A-Type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Nat Prod* 2000;63:1225-8.
- Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol* 2007;177:2357-60.
- Howell AB, Botto H, Combesure C, Blanc-Potard AB, Gausa L, Matsumoto T et al. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: A multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis* 2010;10:94.
- Liu Y, Gallardo-Moreno AM, Pinzon-Arango PA, Reynolds Y, Rodriguez G, Camesano TA. Cranberry changes the physicochemical surface properties of *E. coli* and adhesion with uroepithelial cells. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 2008;65:35-42.